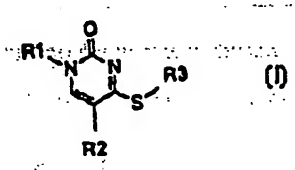


PCT WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
Internationales Büro
INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)



(51) Internationale Patentklassifikation ⁷ : C07D 413/12, A61K 31/505, A61P 9/12, C07D 413/14, 313/14, 239/56, 405/04		A1	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 00/61579 (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 19. Oktober 2000 (19.10.00)
(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP00/02976 (22) Internationales Anmeldedatum: 4. April 2000 (04.04.00) (30) Prioritätsdaten: 199 16 719.2 13. April 1999 (13.04.99) DE (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): BASF AK- TIENGESELLSCHAFT [DE/DE]; D-67056 Ludwigshafen (DE). (72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): HILLEN, Heinz [DE/DE]; Max-Planck-Strasse 17, D-67454 Hassloch (DE). KLING, Andreas [DE/DE]; Riegeler Weg 14, D-68239 Mannheim (DE). LAUTERBACH, Arnulf [DE/DE]; Innsbrucker Weg 7, D-67067 Ludwigshafen (DE). ZECHEL, Jo- hann-Christian [DE/DE]; Schreiberweg 7, D-69226 Nussloch (DE). HERGENRÖDER, Stefan [DE/DE]; Hans-Böckler-Strasse 108, D-55128 Mainz (DE). MARK- ERT, Claus, Otto [DE/DE]; Mannheimer Strasse 54, D-67105 Schifferstadt (DE). (74) Gemeinsamer Vertreter: BASF AKTIENGESELLSCHAFT; D-67056 Ludwigshafen (DE).		(81) Bestimmungsstaaten: CN, JP, RO, SI, US, europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE). Veröffentlicht Mit internationalem Recherchenbericht.	
(54) Title: NEW ENDOTHELIN CONVERTING ENZYME INHIBITORS, THEIR PRODUCTION AND THEIR USE (54) Bezeichnung: NEUE ECE-INHIBITOREN, IHRE HERSTELLUNG UND VERWENDUNG			
<div style="text-align: center;"></div>			
(57) Abstract The invention relates to compounds of general formula (I), their physiologically active salts or combinations thereof, in which the substituents have the meaning given in the description.			
(57) Zusammenfassung Verbindungen der allgemeinen Formel (I), ihre physiologisch wirksamen Salze oder deren Kombination, wobei die Substituenten die in der Beschreibung angegebene Bedeutung besitzen.			

Best Available Copy

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidschan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	ML	Mali	TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	MN	Mongolei	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MR	Mauretanien	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MW	Malawi	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MX	Mexiko	US	Vereinigte Staaten von Amerika
CA	Kanada	IT	Italien	NE	Niger	UZ	Usbekistan
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NL	Niederlande	VN	Vietnam
CG	Kongo	KE	Kenia	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NZ	Neuseeland	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	PL	Polen		
CM	Kamerun	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CN	China	KZ	Kasachstan	RO	Rumänien		
CU	Kuba	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
CZ	Tschechische Republik	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DE	Deutschland	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
DK	Dänemark	LR	Liberia	SG	Singapur		
EE	Estland						

Neue ECE-Inhibitoren, ihre Herstellung und Verwendung

Beschreibung

5

Die Erfindung betrifft neue ECE-Inhibitoren, ihre Herstellung und Verwendung zur Herstellung von pharmazeutischen Zubereitungen zur Behandlung von Krankheiten.

10 Endothelin ist ein aus 21 Aminosäuren aufgebautes Peptid, das von vaskulärem Endothel synthetisiert und freigesetzt wird.

Endothelin existiert in drei Isoformen, ET-1, ET-2 und ET-3. Im Folgenden bezeichnet "Endothelin" oder "ET" eine oder alle Isoformen von Endothelin. Endothelin ist ein potenter Vasokonstri-

15 tor und hat einen starken Effekt auf den Gefäßtonus. Es ist bekannt, daß diese Vasokonstriktion von der Bindung von Endothelin an seinen Rezeptor verursacht wird (Nature, 332, 411-415, 1988; FEBS Letters, 231, 440-444, 1988 und Biochem. Biophys. Res. Commun., 154, 868-875, 1988).

20

Erhöhte oder abnormale Freisetzung von Endothelin verursacht eine anhaltende Gefäßkontraktion in peripheren, renalen und zerebralen Blutgefäßen, die zu Krankheiten führen kann. Wie in der Literatur berichtet, ist Endothelin in einer Reihe von Krankheiten invol-

25 viert. Dazu zählen: Hypertonie, akuter Myokardinfarkt, pulmonäre Hypertonie, Raynaud-Syndrom, zerebrale Vasospasmen, Schlaganfall, benigne Prostata-hypertrophie, Atherosklerose, Asthma und Prostatakrebs (J. Vascular Med. Biology 2, 207 (1990), J. Am. Med. Association 264, 2868 (1990), Nature 344, 114 (1990), N. Engl. J. Med. 322, 205 (1989), N. Engl. J. Med. 328, 1732 (1993), Nephron 66, 373 (1994), Stroke 25, 904 (1994), Nature 365, 759 (1993), J. Mol. Cell. Cardiol. 27, A234 (1995), Cancer Research 56, 663 (1996), Nature Medicine 1, 944 (1995)).

35 Mindestens zwei Endothelinrezeptorsubtypen, ET_A- und ET_B-Rezeptor, werden zur Zeit in der Literatur beschrieben (Nature 348, 730 (1990), Nature 348, 732 (1990)). Demnach sollten Substanzen, die die Bindung von Endothelin an einen oder an beide Rezeptoren inhibieren, physiologische Effekte von Endothelin antagonisieren und daher wertvolle Pharmaka darstellen.

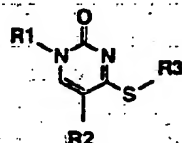
45 Nachteil bei diesen Rezeptorantagonisten ist jedoch, daß sich Endothelin schon gebildet hat und die Wirkung des Endothelins nach Entstehung antagonisiert werden muß. Substanzen, die eine Bildung des Endothelins aus seinem Vorläufer, dem sogenannten "Big-Endothelin" verhindern, greifen auf einer früheren Stufe der Endothelinwirkung an und stellen damit eine gesuchte Alternative

zu den Endothelinrezeptorantagonisten dar, da sie eine direktere bessere Wirkung haben sollten, wie Inhibitoren des ACE (ACE = "angiotensin converting enzyme", Szelke et al. Nature, 299, 555) oder des ANP (ANP = "atrial natriuretic peptide", Sybertz et al., J. Pharmacol. Exp. Ther. 1989, 250, 624) beispielsweise zeigen.

In der Patentanmeldung WO 9619486 werden Phosphonsäure-substituierte Tetrazol-Derivate als gemischte ECE- und NEP-Inhibitoren beschrieben. Aus den Anmeldungen FR 9602672 und 9602674 sind Dipeptid-abgeleitete Thiole als ECE-Inhibitoren bekannt. US 5,476,847 beschreibt Aminophosphinsäure-Derivate mit ECE-inhibitorischer Aktivität. In WO 9619474 werden Chinazolin-Derivate als Inhibitoren von ECE beschrieben.

Es bestand deshalb die Aufgabe, neue Inhibitoren des Endothelin-Konversionsenzyms (ECE) bereitzustellen, die ein vorteilhafteres Eigenschaftsprofil aufweisen als die aus dem Stand der Technik bekannten.

Diese Aufgabe wurde gelöst durch Verbindungen der allgemeinen Formel I:



ihre physiologisch wirksamen Salze oder deren Kombination, in der die Substituenten folgende Bedeutung haben:

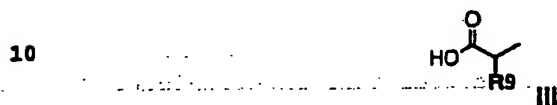
- 30** R^1 substituiertes oder unsubstituiertes, verzweigtes oder unverzweigtes C_1 - C_8 -Alkyl-, C_1 - C_4 -Halogenalkyl-, C_3 - C_8 -Cycloalkyl-, C_1 - C_8 -Alkyl- C_3 - C_8 -Cycloalkyl-, wobei alle Alkylreste jeweils einfach oder mehrfach substituiert sein können mit
- 35** Halogen, Nitro, Cyano, C_1 - C_4 -Alkyl, C_1 - C_4 -Halogenalkyl, Hydroxy, C_1 - C_4 -Alkoxy-, Mercapto, C_1 - C_4 -Alkylthio-, Amino, $NH(C_1$ - C_4 -Alkyl), $N(C_1$ - C_4 -Alkyl) $_2$, $-COOH$, $-COO-C_1$ - C_3 -Alkyl, C_1 - C_8 -Alkylaryl- oder C_1 - C_8 -Alkylhetaryl-, substituiertes oder unsubstituiertes Aryl- oder Hetaryl-, wobei alle Aryl- und
- 40** Hetaryl-Reste jeweils einfach oder mehrfach substituiert sein können mit Halogen, Nitro, Cyano, C_1 - C_4 -Alkyl, C_1 - C_4 -Halogenalkyl, Hydroxy, C_1 - C_4 -Alkoxy-, Mercapto, C_1 - C_4 -Alkylthio-, Amino, $NH(C_1$ - C_4 -Alkyl), $N(C_1$ - C_4 -Alkyl) $_2$, $-COOH$,
- 45** oder einen Rest der allgemeinen Formel

-COO-C₁-C₃-Alkyl

oder einen Rest der allgemeinen Formel

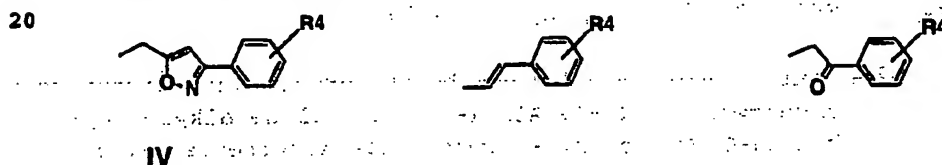


oder einen Rest der allgemeinen Formel



R² C₁-C₅-Alkyl, C₀-C₃-Alkyl-C₅-C₆-Aryl, C₀-C₃-Alkyl-C₅-C₆-Hetaryl,
15 C₀-C₅-Alkyl-C₃-C₈-Cycloalkyl, wobei ein oder zwei C-Atome im
Cycloalkylteil durch Heteroatome der Gruppe N, O, S ersetzt
sein können,

R³ Reste der allgemeinen Formeln



25

wobei

R⁴ H, einen oder mehrere Substituenten, die unabhängig voneinan-
der aus der Gruppe Halogen, CN, CF₃ oder NO₂ stammen,

30

R⁵ H, substituiertes oder unsubstituiertes, verzweigtes oder
unverzweigtes C₁-C₈-Alkyl-, C₁-C₄-Halogenalkyl-, C₁-C₈-Al-
kyl-C₃-C₈-Cycloalkyl-, C₁-C₈-Alkylaryl- oder C₁-C₈-Alkylheta-
ryl-, substituiertes oder unsubstituiertes Aryl- oder
35 Hetaryl-, wobei alle Aryl- und Hetaryl-Reste einfach oder
mehrfach mit einem der folgenden Reste substituiert sein kön-
nen:

Halogen, Nitro, Cyano, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Halogenalkyl,
Hydroxy, C₁-C₄-Alkoxy-, Mercapto, C₁-C₄-Alkylthio-, Amino,
40 NH(C₁-C₄-Alkyl), N(C₁-C₄-Alkyl)₂, -COOH, -COO-C₁-C₃-Alkyl

R⁵ kann auch eine Gruppe der Formel (C=O)OR⁶, (C=O)NR⁷R⁸ sein,
wobei

45 R⁶ substituiertes oder unsubstituiertes, verzweigtes oder
unverzweigtes C₁-C₈-Alkyl-, C₃-C₈-Cycloalkyl-, C₁-C₈-Al-
kyl-C₃-C₈-Cycloalkyl-, C₁-C₈-Alkylaryl- oder C₁-C₈-Alkylheta-

ryl-, substituiertes oder unsubstituiertes Aryl- oder Hetaryl-,

5 wobei alle Aryl- und Hetaryl-Reste mit einfach oder mehrfach mit einem der folgenden Reste substituiert sein können: Halogen, Nitro, Cyano, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Halogenalkyl, Hydroxy, C₁-C₄-Alkoxy-, Mercapto, C₁-C₄-Alkylthio-, Amino, NH(C₁-C₄-Alkyl), N(C₁-C₄-Alkyl)₂

10 R⁷ und R⁸ unabhängig voneinander H, substituiertes oder unsubstituiertes, verzweigtes oder unverzweigtes C₁-C₈-Alkyl-, C₁-C₄-Halogenalkyl-, C₃-C₈-Cycloalkyl-, C₁-C₈-Alkyl-C₃-C₈-Cycloalkyl-, C₃-C₈-Alkynyl-, C₁-C₈-Alkylaryl- oder C₁-C₈-Alkylhetaryl-, substituiertes oder unsubstituiertes
15 Aryl- oder Hetaryl-, wobei alle Aryl- und Hetaryl-Reste mit einfach oder mehrfach mit einem der folgenden Reste substituiert sein können: Halogen, Nitro, Cyano, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Halogenalkyl, Hydroxy, C₁-C₄-Alkoxy-, Mercapto, C₁-C₄-Alkylthio-, Amino,
20 NH(C₁-C₄-Alkyl), N(C₁-C₄-Alkyl)₂.

R⁹ H, substituiertes oder unsubstituiertes, verzweigtes oder unverzweigtes C₁-C₈-Alkyl-, C₁-C₄-Halogenalkyl-, C₁-C₈-Alkyl-C₃-C₈-Cycloalkyl-, wobei alle Alkylreste jeweils einfach
25 oder mehrfach substituiert sein können mit Halogen, Nitro, Cyano, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Halogenalkyl, Hydroxy, C₁-C₄-Alkoxy-, Mercapto, C₁-C₄-Alkylthio-, Amino, NH(C₁-C₄-Alkyl), N(C₁-C₄-Alkyl)₂, -COOH, -COO-C₁-C₃-Alkyl.

30 C₁-C₈-Alkylaryl- oder C₁-C₈-Alkylhetaryl-, substituiertes oder unsubstituiertes Aryl- oder Hetaryl-, wobei alle Aryl- und Hetaryl-Reste einfach oder mehrfach mit einem der folgenden Reste substituiert sein können: Halogen, Nitro, Cyano, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Halogenalkyl,
35 Hydroxy, C₁-C₄-Alkoxy-, Mercapto, C₁-C₄-Alkylthio-, Amino, NH(C₁-C₄-Alkyl), N(C₁-C₄-Alkyl)₂.

Weiterhin betrifft die Erfindung die Verwendung von Verbindungen der allgemeinen Formel I zur Hemmung des Endothelin-Konversions-
40 enzyls (= ECE), zur Herstellung von pharmazeutischen Zubereitungen zur Behandlung von Krankheiten sowie die Verwendung dieser pharmazeutischen Zubereitungen in Kombination mit mindestens einem weiteren blutdrucksenkenden Wirkstoff bzw. Arzneimittel.

45 Hierbei und im weiteren gelten folgende Definitionen:

C₃-C₈-Cycloalkyl ist z.B. Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl oder Cyclooctyl;

C₁-C₄-Halogenalkyl kann linear oder verzweigt sein wie z.B. Fluor-methyl, Difluormethyl, Trifluormethyl, Chlordifluormethyl, Dichlorfluormethyl, Trichlormethyl, 1-Fluorethyl, 2-Fluorethyl, 2,2-Difluorethyl, 2,2,2-Trifluorethyl, 2-Chlor-2,2-difluorethyl, 2,2-Dichlor-2-fluorethyl, 2,2,2-Trichlorethyl oder Pentafluorethyl;

10

C₁-C₄-Alkyl kann linear oder verzweigt sein wie z.B. Methyl, Ethyl, 1-Propyl, 2-Propyl, 2-Methyl-2-propyl, 2-Methyl-1-propyl, 1-Butyl oder 2-Butyl;

15 C₁-C₄-Alkoxy kann linear oder verzweigt sein wie z.B. Methoxy, Ethoxy, Propoxy, 1-Methylethoxy, Butoxy, 1-Methylpropoxy, 2-Methylpropoxy oder 1,1-Dimethylethoxy;

C₁-C₄-Alkylthio kann linear oder verzweigt sein wie z.B. Methyl-thio, Ethylthio, Propylthio, 1-Methylethylthio, Butylthio, 1-Methylpropylthio, 2-Methylpropylthio oder 1,1-Dimethylethylthio;

25 C₁-C₈-Alkyl kann linear oder verzweigt sein wie z.B. C₁-C₄-Alkyl, Pentyl, Hexyl, Heptyl oder Octyl;

Halogen ist z.B. Fluor, Chlor, Brom, Iod.

30 C₃-C₈-Cycloalkyl ist z.B. Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl, Cyclooctyl.

Generell lassen sich die erfindungsgemäßen Verbindungen analog dem Fachmann bekannten Verfahren herstellen.

35 Die verwendeten Chlormethylisoxazole können z.B. aus den entsprechenden Oximen durch Umsetzung mit Propargylchlorid (Reaktionschema 1) synthetisiert werden, wie es von Lee in Synthesis 1982, 508-509, beschrieben ist. Die Darstellung der Thiouracile erfolgt nach der von Lamon (J. Heterocycl. Chem. 1968, 5, 837-844)

40 beschriebenen Methode, die auf der Umsetzung eines Enamins mit Ethoxycarbonylisothiocyanat beruht. Die anschließende Alkylierung der Thiouracil-Derivate z. B. mit Chlormethylisoxazolen erfolgt dann nach Standardmethoden durch Alkylierung unter Zusatz einer Base, wie es z.B. in Houben-Weyl: Methoden der organischen Chemie, Band IX, S. 103-113, beschrieben ist (Reaktionsschema II).

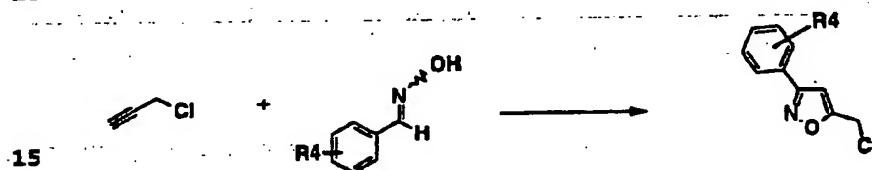
45

Leitet sich die Gruppierung N-R1 von einer Aminosäure ab, so läßt sich die Synthese besonders effizient an fester Phase ausführen, indem die Carbonsäurefunktion als Ankergruppe für die Anknüpfung an einen festen Träger verwendet wird (Reaktionsschema III).

5 Methoden der Synthese an fester Phase sind beispielsweise von Bunin in "The combinatorial index" (Academic Press, 1998) ausführlich beschrieben.

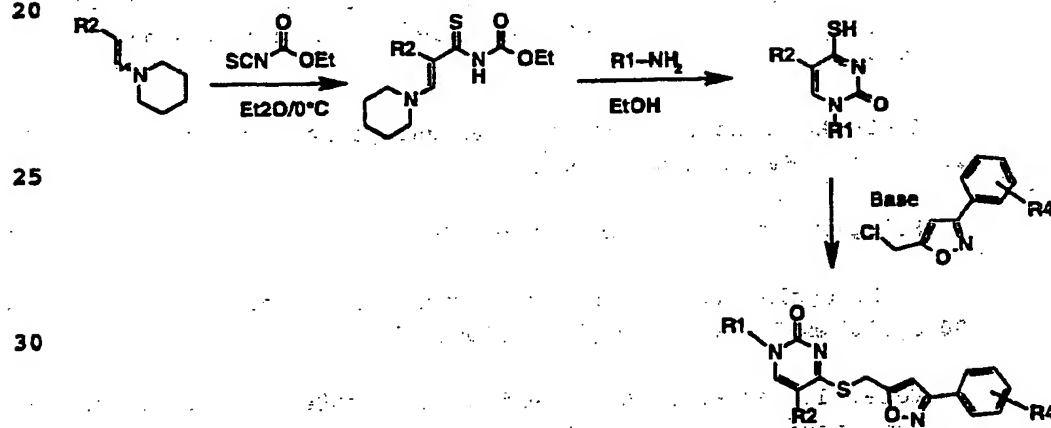
Reaktionsschema I:

10

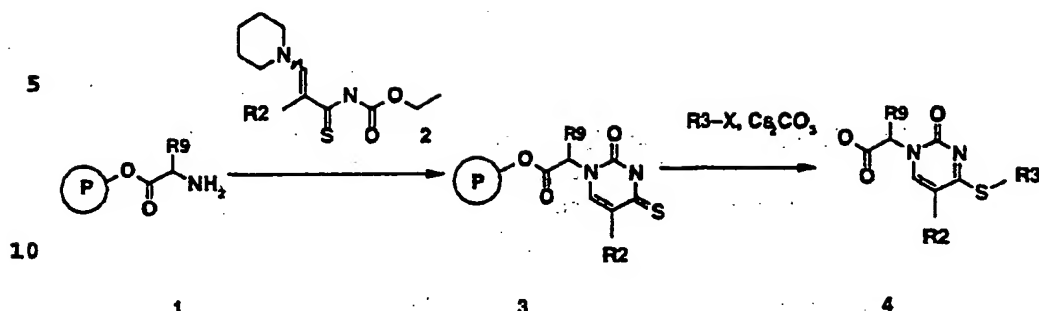


Reaktionsschema II:

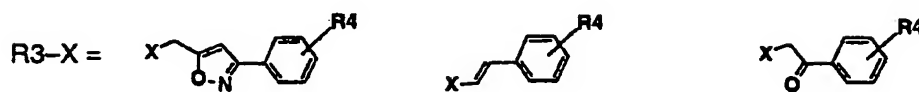
20



Reaktionsschema III:



15



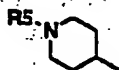
20 X = Cl, Br

Die Substituenten R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸ und R⁹ in den oben genannten Formeln I - V haben folgende Bedeutung:

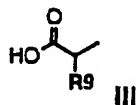
- 25 R¹ substituiertes oder unsubstituiertes, verzweigtes oder unverzweigtes C₁-C₈-Alkyl-, C₁-C₄-Halogenalkyl-, C₃-C₈-Cycloalkyl-, C₁-C₈-Alkyl-C₃-C₈-Cycloalkyl-, wobei alle Alkylreste jeweils einfach oder mehrfach substituiert sein können mit Halogen, Nitro, Cyano, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Halogenalkyl,
- 30 Hydroxy, C₁-C₄-Alkoxy-, Mercapto, C₁-C₄-Alkylthio-, Amino, NH(C₁-C₄-Alkyl), N(C₁-C₄-Alkyl)₂, -COOH, -COO-C₁-C₃-Alkyl, C₁-C₈-Alkylaryl- oder C₁-C₈-Alkylhetaryl-, substituiertes oder unsubstituiertes Aryl- oder Hetaryl-, wobei alle Aryl- und Hetaryl-Reste jeweils einfach oder mehrfach substituiert sein
- 35 können mit Halogen, Nitro, Cyano, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Halogenalkyl, Hydroxy, C₁-C₄-Alkoxy-, Mercapto, C₁-C₄-Alkylthio-, Amino, NH(C₁-C₄-Alkyl), N(C₁-C₄-Alkyl)₂, -COOH, -COO-C₁-C₃-Alkyl

40 oder einen Rest der allgemeinen Formel

45

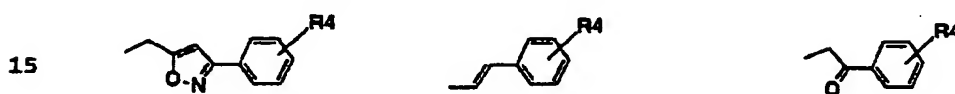


oder einen Rest der allgemeinen Formel



R^2 C_1 - C_5 -Alkyl, C_0 - C_3 -Alkyl- C_5 - C_6 -Aryl, C_0 - C_3 -Alkyl- C_5 - C_6 -Hetaryl, C_0 - C_5 -Alkyl- C_3 - C_6 -Cycloalkyl, wobei ein oder zwei C-Atome im Cycloalkylteil durch Heteroatome der Gruppe N, O, S ersetzt sein können,

R^3 Reste der allgemeinen Formeln



wobei

R^4 H, einen oder mehrere Substituenten, die unabhängig voneinander aus der Gruppe Halogen, CN, CF_3 oder NO_2 stammen,

R^5 H, substituiertes oder unsubstituiertes, verzweigtes oder unverzweigtes C_1 - C_8 -Alkyl-, C_1 - C_4 -Halogenalkyl-, C_1 - C_8 -Alkyl- C_3 - C_6 -Cycloalkyl-, C_1 - C_8 -Alkylaryl- oder C_1 - C_8 -Alkylhetaryl-, substituiertes oder unsubstituiertes Aryl- oder Hetaryl-, wobei alle Aryl- und Hetaryl-Reste einfach oder mehrfach mit einem der folgenden Reste substituiert sein können:

Halogen, Nitro, Cyano, C_1 - C_4 -Alkyl, C_1 - C_4 -Halogenalkyl, Hydroxy, C_1 - C_4 -Alkoxy-, Mercapto, C_1 - C_4 -Alkylthio-, Amino, $NH(C_1-C_4-Alkyl)$, $N(C_1-C_4-Alkyl)_2$, $-COOH$, $-COO-C_1-C_3-Alkyl$

R^5 kann auch eine Gruppe der Formel $(C=O)OR^6$, $(C=O)NR^7R^8$ sein, wobei

R^6 substituiertes oder unsubstituiertes, verzweigtes oder unverzweigtes C_1 - C_8 -Alkyl-, C_3 - C_6 -Cycloalkyl-, C_1 - C_8 -Alkyl- C_3 - C_6 -Cycloalkyl-, C_1 - C_8 -Alkylaryl- oder C_1 - C_8 -Alkylhetaryl-, substituiertes oder unsubstituiertes Aryl- oder Hetaryl-,

wobei alle Aryl- und Hetaryl-Reste mit einfach oder mehrfach mit einem der folgenden Reste substituiert sein können:

Halogen, Nitro, Cyano, C_1 - C_4 -Alkyl, C_1 - C_4 -Halogenalkyl, Hydroxy, C_1 - C_4 -Alkoxy-, Mercapto, C_1 - C_4 -Alkylthio-, Amino, $NH(C_1-C_4-Alkyl)$, $N(C_1-C_4-Alkyl)_2$

R⁷ und R⁸ unabhängig voneinander H, substituiertes oder unsubstituiertes, verzweigtes oder unverzweigtes C₁-C₈-Alkyl-, C₁-C₄-Halogenalkyl-, C₃-C₈-Cycloalkyl-, C₁-C₈-Alkyl-C₃-C₈-Cycloalkyl-, C₃-C₈-Alkynyl-, C₁-C₈-Alkylaryl- oder C₁-C₈-Alkylhetaryl-, substituiertes oder unsubstituiertes Aryl- oder Hetaryl-, wobei alle Aryl- und Hetaryl-Reste mit einfach oder mehrfach mit einem der folgenden Reste substituiert sein können:

Halogen, Nitro, Cyano, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Halogenalkyl, Hydroxy, C₁-C₄-Alkoxy-, Mercapto, C₁-C₄-Alkylthio-, Amino, NH(C₁-C₄-Alkyl), N(C₁-C₄-Alkyl)₂.

R⁹ H, substituiertes oder unsubstituiertes, verzweigtes oder unverzweigtes C₁-C₈-Alkyl-, C₁-C₄-Halogenalkyl-, C₁-C₈-Alkyl-C₃-C₈-Cycloalkyl-, wobei alle Alkylreste jeweils einfach oder mehrfach substituiert sein können mit Halogen, Nitro, Cyano, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Halogenalkyl, Hydroxy, C₁-C₄-Alkoxy-, Mercapto, C₁-C₄-Alkylthio-, Amino, NH(C₁-C₄-Alkyl), N(C₁-C₄-Alkyl)₂, -COOH, -COO-C₁-C₃-Alkyl.

C₁-C₈-Alkylaryl- oder C₁-C₈-Alkylhetaryl-, substituiertes oder unsubstituiertes Aryl- oder Hetaryl-, wobei alle Aryl- und Hetaryl-Reste einfach oder mehrfach mit einem der folgenden Reste substituiert sein können:

Halogen, Nitro, Cyano, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Halogenalkyl, Hydroxy, C₁-C₄-Alkoxy-, Mercapto, C₁-C₄-Alkylthio-, Amino, NH(C₁-C₄-Alkyl), N(C₁-C₄-Alkyl)₂.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können als freie Verbindungen vorliegen, oder in Form ihrer physiologisch wirksamen Salze, deren tautomeren und isomeren Formen oder in Form der Kombination aus den freien Verbindungen und den verschiedenen Salzen. Unter den erfindungsgemäßen Verbindungen sind auch die enantiomerenreinen oder diastereomerenreinen Verbindungen, deren Salze oder deren Mischungen zu verstehen.

Die enantiomeren bzw. diastereomeren Formen der erfindungsgemäßen Verbindungen lassen sich in bekannter Weise beispielsweise über die Bildung diastereomerer Salze, über chirale Chromatographieverfahren oder über stereoselektive Synthesen reinigen bzw. herstellen.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen hemmen sehr selektiv das Endothelin-Konversionsenzym mit Aktivitäten im µM-Bereich. Bei anderen Metalloproteasen wie ACE (= "angiotensin converting enzyme"), NEP 24.11 (= neutrale Endopeptidase 24.11) oder die

Matrixmetalloproteasen (= MMP) MMP-1, MMP-3 oder MMP-9 konnte eine Hemmung in diesem Bereich nicht beobachtet werden. In der Regel werden Selektivitäten ECE/NEP 24.11 von >10 erhalten. Auch Thermolysin, Papain und Thrombin akzeptieren diese Verbindungen 5 nicht als Substrate bzw. werden durch sie auch nicht inhibiert. Der Vorteil einer solchen selektiven Klasse von Inhibitoren liegt auf der Hand: zum einen wird nicht in andere enzymatische Prozesse eingegriffen, so daß auch nicht mit unerwünschten Nebenefekten zu rechnen ist, zum anderen sind diese Verbindungen dann 10 auch gegenüber einem enzymatischen Abbau sehr stabil, da sie nicht durch andere Proteasen in einer unspezifischen Reaktion abgebaut werden können. Sie können deshalb mit hoher Wahrscheinlichkeit in sehr niedrigen Dosen verabreicht werden, wodurch die Wahrscheinlichkeit von Nebenwirkungen durch beispielsweise Abbau- 15 produkte der Verbindungen weiter reduziert werden kann.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen, ihre stereoisomeren Formen und/oder physiologisch wirksamen Salze, sowie deren tautomeren oder isomeren Formen eignen sich für die Herstellung von pharmazeutischen Zubereitungen zur Behandlung von Krankheiten bevorzugt 20 zur Herstellung von Medikamenten, die zur Behandlung von Krankheiten, die mit einer Vasokonstriktion oder anderen biologischen Wirkungen von Endothelin assoziiert sind. Bevorzugt werden die enantiomerenreinen oder diastereomerenreinen Verbindungen als 25 Wirkstoff benutzt.

Die Verbindungen der vorliegenden Erfindung bieten ein neues therapeutisches Potential für die Behandlung von Hypertonie, pulmonalem Hochdruck, Myokardinfarkt, chronischer Herzinsuffizienz, 30 Angina Pectoris, akutem/chronischem Nierenversagen, Niereninsuffizienz, zerebralen Vasospasmen, zerebraler Ischämie, Subarachnoidalblutungen, Migräne, Asthma, Atherosklerose, endotoxischem Schock, Endotoxin-induziertem Organversagen, intravasculärer Koagulation, Restenose nach Angioplastie, benigne Prostata-Hyperplasie, ischämisches und durch Intoxikation verursachtes 35 Nierenversagen bzw. Hypertonie, Cyclosporininduziertes Nierenversagen, Metastasierung und Wachstum mesenchymaler Tumoren, Krebs, Prostatakrebs, Kontrastmittel-induziertes Nierenversagen, Pankreatitis oder gastrointestinale Ulcera.

40 Die erfindungsgemäßen Verbindungen werden bevorzugt in Form solcher pharmazeutischen Zubereitungen verabreicht, bei denen die Freisetzung unter solchen Bedingungen abläuft, wie sie in bestimmten Körperkompartimenten, z.B. im Magen, Darm, Blutkreislauf, Leber, vorherrschen. 45

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung sind Kombinationspräparate aus erfindungsgemäßen Inhibitoren der Formel I und Inhibitoren des Renin-Angiotensin Systems. Inhibitoren des Renin-Angiotensin-Systems sind Reninhemmer, Angiotensin-II-Antagonisten und vor
5 allem Angiotensin-Converting-Enzyme (ACE)-Hemmer.

Die Kombinationen können in einer gemeinsamen galenischen Form oder zeitlich und räumlich getrennt appliziert werden.

10 Bezüglich Dosierung und Applikationsart sind die gleichen Faktoren zu berücksichtigen wie für die entsprechenden Einzelsubstanzen.

Diese Kombinationspräparate eignen sich vor allem zur Behandlung
15 und Verhütung von Hypertension und deren Folgeerkrankungen, sowie zur Behandlung von Herzinsuffizienz.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können in üblicher Weise oral oder parenteral (subkutan, intravenös, intramuskulär, intrapero-
20 toneal) verabfolgt werden. Die Applikation kann auch mit Dämpfen oder Sprays durch den Nasen-Rachenraum erfolgen.

Die Dosierung hängt vom Alter, Zustand und Gewicht des Patienten sowie von der Applikationsart ab.

25 Die neuen Verbindungen der Erfindung können in den gebräuchlichen galenischen Applikationsformen fest oder flüssig angewendet werden, z.B. als Tabletten, Filmtabletten, Kapseln, Pulver, Granulate, Dragees, Suppositorien, Lösungen, Salben, Cremes oder
30 Sprays. Diese werden in üblicher Weise hergestellt. Die Wirkstoffe können dabei mit den üblichen galenischen Hilfsmitteln wie Tablettenbindern, Füllstoffen, Konservierungsmitteln, Tablettensprengmitteln, Fließregulierungsmitteln, Weichmachern, Netzmitteln, Dispergiermitteln, Emulgatoren, Lösungsmitteln, Retardierungsmitteln, Antioxidantien und/oder Treibgasen verarbeitet werden
35 (vgl. H. Sucker et al.: Pharmazeutische Technologie, Thieme-Verlag, Stuttgart, 1991). Die so erhaltenen Applikationsformen enthalten den Wirkstoff normalerweise in einer Menge von 0,1 bis 90 Gew.-%.

40 Die Kombination eines Calciumantagonisten mit den erfindungsgemäßen Hemmstoffen können als Mittel zur Behandlung von Erkrankungen verwendet werden, die auf einer Vasokonstriktion beruhen oder mit einer pathologischen Vasokonstriktion einhergehen. Bei-
45 spiele sind: Sämtliche Formen des Bluthochdrucks (einschließlich pulmonale Hypertonie), Koronare Herzerkrankungen, Herzinsuffi-

...izienz, renale und myokardiale Ischämie, akute und chronische Niereninsuffizienz.

Aufgrund der Potenzierung der Wirkung der Einzelkomponenten ist 5 die Kombination beider Wirkstoffklassen eine ideale Ergänzung. Ein weiterer Vorteil ist, daß durch die Dosisreduktion unerwünschte Nebenwirkungen seltener auftreten.

Die erfindungsgemässen Kombinationen werden im allgemeinen oral, 10 z.B. in Form von Tabletten, Lacktabletten, Dragees, Hart- und Weichgelatine kapseln, Lösungen, Emulsionen oder Suspensionen verabreicht. Die Verabreichung kann aber auch rektal, z.B. in Form von Suppositorien, oder parenteral, z.B. in Form von Injektionslösungen, erfolgen. Die Verabreichung der Wirkstoff kann in Form 15 von Präparaten erfolgen, die beide Wirkstoffe zusammen, wie Tabletten oder Kapseln enthalten, oder getrennt als ad-hoc-Kombination von Einzelsubstanzen, die gleichzeitig oder zeitlich abgestuft appliziert werden können.

20 Zur Herstellung von Tabletten, Lacktabletten, Dragees und Hartgelatine kapseln kann eine erfindungsgemässe Kombination mit pharmazeutisch inerten, anorganischen oder organischen Exciipientien verarbeitet werden. Als solche Exciipientien kann man für Tabletten, Dragees und Hartgelatine kapseln Lactose, Maisstärke oder 25 Derivate davon, Talk, Stearinsäure oder deren Salze verwenden. Für Weichgelatine kapseln eignen sich als Exciipientien pflanzliche Öle, Wachse, Fette, halbfeste und flüssige Polyole.

Zur Herstellung von Lösungen und Sirupen eignen sich als Exci- 30 pientien z.B. Wasser, Polyole, Saccharose, Invertzucker, Glukose und dergleichen. Für Injektionslösungen eignen sich als Exciipientien Wasser, Alkohole, Polyole, Glyzerin, vegetabile Öle. Für Suppositorien eignen sich als Exciipientien natürliche oder gehärtete Öle, Wachse, Fette, halbflüssige oder flüssige Polyole und 35 dergleichen.

Die pharmazeutischen Zubereitungen können daneben noch Konservierungsmittel, Lösevermittler, Stabilisierungsmittel, Netzmittel, Emulgiermittel, Süßmittel, Färbemittel, Aromatisierungsmittel. 40 Salze zur Veränderung des osmotischen Druckes, Puffer, Überzugsmittel und/oder Antioxidantien enthalten.

Experimenteller Teil:

45 2-(N-Carbethoxythiocarbamoyl)-1-(N-piperidino)-propen 1

Frisch destilliertes 1-(N-Piperidino)-propen (60.4g; 0.48mol) wurde in 260ml trockenem Diethylether gelöst und unter Kühlung Ethoxycarbonylthioisocyanat (63.7g; 0.48mol) zugetropft; während der Zugabe bildete sich ein orange-roter Niederschlag. Die Reaktionsmischung wurde bei 0-5°C für ca. 4h weitergerührt, der Niederschlag filtriert, nachgewaschen und getrocknet. Nach Eindampfen der Mutterlauge wurde der verbliebene Rückstand erneut mit Diethylether behandelt und filtriert.

10 Ausbeute: 54g; Mp.: 115-116°C

¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) 7.90 (s, 1H; CH=C), 7.55 (br, 1H, NH), 4.15 (q, 2H, CH₂), 3.5 (m, 4H, Piperidin), 2.18 (s, 3H, CH₃), 1.55 (m, 6H, Piperidin), 1.25 (t, 3H, CH₃).

15

2-(N-Carbethoxythiocarbamoyl)-1-(N-piperidino)-3-phenyl-propen 1a

15,8ml (0,1 mol) einer 50%igen Lösung von Phenylacetaldehyd in Diethylphthalat und 5,0g K₂CO₃ wurden bei 0°C vorgelegt. Dazu wurden 17,04g = 19,8ml (0,2 mol) Piperidin langsam bei 0°C (ca. 1h) zugetropft. Es wurde bei 0°C bis 5°C 1,5h nachgerührt. Anschließend wurden die unlöslichen Anteile abgesaugt und die Mutterlauge im Ölpumpenvakuum bei einer Badtemperatur bis 80°C destilliert. Das als Rückstand erhaltene gelbe Öl (27,15g, enthält ca. 50% Diethylphthalat) wurde bei 0°C unter Stickstoff in 40 ml abs. Diethylether vorgelegt. 8,1ml = 9,02g (80,0 mmol) Ethoxycarbonylisothiocyanat wurden langsam bei 0°C zugespritzt. Der Ansatz wurde noch 4h bei 0°C bis 5°C nachgerührt, nach ca. 30 min fiel ein oranger Feststoff aus.

30

Der Feststoff wurde unter N₂ abgesaugt, mit Diethylether nachgespült, und unter einem N₂-Strom getrocknet.

Ausbeute 21,5g gelbe Festkörper (93,5%).

35

¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) 8.45 (s, 1H; CH=C), 7.65 (br, 1H, NH), 7.35 (m, 5H, Phenyl), 4.1 (q, 2H, CH₂), 3.1 (m, 4H, Piperidin), 1.5 (m, 6H, Piperidin), 1.15 (t, 3H, CH₃).

40 1-Benzyl-5-methyl-4-thioxo-3,4-dihydro-1H-pyrimidin-2-on 2

Benzylamin (1g, 3.9mmol) und 2-(N-Carbethoxythiocarbamoyl)-1-(N-piperidino)-propen 2

(0.42g, 3.9mmol) wurden in 35ml Ethanol bei Raumtemperatur ca. 1.5h lang gerührt. Nach beendeter Reaktion wurde die Mischung eingedampft, der erhaltene Rückstand in CH₂Cl₂ aufgenommen und mit

In HCl gewaschen. Die organische Phase wurde anschließend getrocknet (MgSO_4), eingedampft und das erhaltene Rohprodukt aus Ethylacetat kristallisiert.

5 Ausbeute: 0.6g; Mp.: 157-158°C

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO): δ (ppm) 12.8 (s, 1H), 7.85 (s, 1H, CH), 7.45-7.25 (m, 4H, Aromaten), 4.90 (s, 2H), 1.90 (s, 3H).

10 1-(1-(Benzyl)piperidin-4-yl)-5-methyl-4-thioxo-3,4-dihydro-1H-pyrimidin-2-on 3

Die Umsetzung erfolgte analog zu 2 mit 4-Amino-1-benzylpiperidin (0.8g, 4.2mmol) und 2-(N-Carbethoxythiocarbamoyl)-1-(N-piperidin-4-yl)-propen 1 (1.0g, 3.9mmol) in 45ml Ethanol.

Ausbeute: 0.5g; Mp: 140-141°C (Ethylacetat)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO): δ (ppm) 12.6 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.35 (m, 5H), 4.3 (m, 1H), 3.45 (s, 2H), 2.9 (m, 2H), 1.6-2.2 (m, 6H), 2.05 (überlagertes s, 3H).

1-Phenyl-5-methyl-4-thioxo-3,4-dihydro-1H-pyrimidin-2-on 4

25 Die Umsetzung erfolgte analog zu 2 mit Phenylamin (0.4g, 4.29mmol) und 2-(N-Carbethoxythiocarbamoyl)-1-(N-piperidin-4-yl)-propen 1 (1.10g, 4.3mmol) in 40ml Ethanol.

Ausbeute: 0.92g; Mp: 197-198°C

30

Analog. wurden hergestellt:

1-(4-Chlorphenyl)-5-methyl-4-thioxo-3,4-dihydro-1H-pyrimidin-2-on 5

35

Mp.: 197-199°C

1-(4-Methoxyphenyl)-5-methyl-4-thioxo-3,4-dihydro-1H-pyrimidin-2-on 6

40

Mp.: 181-182°C

1-(Pyridin-2-ylmethyl)-5-methyl-4-thioxo-3,4-dihydro-1H-pyrimidin-2-on 7

45

Mp.: 193-195°C

1-(2-(Indol-3-yl)ethyl)-5-methyl-4-thioxo-3,4-dihydro-1H-pyrimidin-2-on 8

Mp.: >240°C

5

1-[(4-Chlorphenyl)-methyl]-5-methyl-4-thioxo-3,4-dihydro-1H-pyrimidin-2-on 9

Mp.: 179-180°C

10

1-[(4-Methoxyphenyl)-methyl]-5-methyl-4-thioxo-3,4-dihydro-1H-pyrimidin-2-on 10

Mp.: 146-147°C

15

1-(2-Methylpropyl)-5-methyl-4-thioxo-3,4-dihydro-1H-pyrimidin-2-on 11

1H-NMR (DMSO): δ (ppm) 12.7 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 3.55 (d, 2H),
20 2.1 (m, 1H), 1.95 (s, 3H), 0.85 (d, 6H).

1-Butyl-5-methyl-4-thioxo-3,4-dihydro-1H-pyrimidin-2-on 12

1H-NMR (DMSO): δ (ppm) 13.7 (s, 1H), 7.7 (s, 1H), 3.68 (m, 2H),
25 1.95 (s, 3H), 1.6 (m, 2H), 1.3 (m, 2H), 0.9 (t, 3H).

1-Butyl-5-methyl-4-thioxo-3,4-dihydro-1H-pyrimidin-2-on 13

1H-NMR (DMSO): δ (ppm) 7.7 (s, 1H), 2.0 (s, 3H), 1.5 (s, 9H).

30

1-(2-Methylethyl)-5-methyl-4-thioxo-3,4-dihydro-1H-pyrimidin-2-on 14

Mp.: >230°C

35

1-Benzyl-4-[3-(3-nitrophenyl)-isoxazol-5-ylmethylsulfonyl]-5-methyl-1H-pyrimidin-2-on 15

1-Benzyl-5-methyl-4-thioxo-3,4-dihydro-1H-pyrimidin-2-on 2 (0.5g,
40 2.155mmol), 3-(3-Nitrophenyl)-chlormethylisoxazol (0.51g,
2.15mmol) wurden mit 0.32g K₂CO₃ in 15ml DMF 1h bei Raumtemperatur
gerührt. Nach beendeter Reaktion wurde die Mischung filtriert,
das Filtrat aufkonzentriert, der Rückstand in CH₂Cl₂ aufgenommen
und mit ges. NaCl-Lösung gewaschen. Nach Trocknen und Einengen
45 wurde das erhaltene Rohprodukt aus CH₃OH kristallisiert, abgesaugt
und getrocknet.

Ausbeute: 0.4g; Mp.: 79-80°C.

1-(1-Benzyl-piperidin-4-yl)-4-[3-(3-nitrophenyl)-isoxazol-5-ylmethylsulfanyl]-5-methyl-1H-pyrimidin-2-on 16

5

1-(1-Benzyl-piperidin-4-yl)-5-methyl-4-thioxo-3,4-dihydro-1H-pyrimidin-2-on 3 (0.9g, 2.85 mmol), 3-(3-Nitrophenyl)-chlormethylisoxazol (0.69g, 2.9mmol) wurden mit 0.45g K₂CO₃ in 15ml DMF 2h bei Raumtemperatur gerührt. Nach beendeter Reaktion wurde die
10 Mischung filtriert, das Filtrat aufkonzentriert, der Rückstand in CH₂Cl₂ aufgenommen und mit ges. NaCl-Lösung gewaschen. Trocknen und Einengen ergab ein dunkles Öl als Rohprodukt, das über Chromatographie an Kieselgel (CH₂Cl₂/CH₃OH) gereinigt wurde.

15 Ausbeute: 0.47g; Mp.: >220°C

¹H-NMR (DMSO): δ (ppm) 8.6 (s, 1H), 8.30 (m, 2H), 7.95 (s, 1H), 7.8 (m, 1H), 7.3 (m, 5H), 7.2 (s, 1H), 4.70 (s, 1H), 4.2 (m, 1H), 3.5 (s, 2H), 2.9 (m, 2H), 1.6-2.2 (m, 6H), 2.0 (überlagertes s,
20 3H).

1-Phenyl-4-[3-(3-nitrophenyl)-isoxazol-5-ylmethylsulfanyl]-5-methyl-1H-pyrimidin-2-on 17

25 1-Phenyl-5-methyl-4-thioxo-3,4-dihydro-1H-pyrimidin-2-on 4

(0.85g, 3.89mmol), 3-(3-Nitrophenyl)-chlormethylisoxazol (0.93g, 3.89mmol) wurden mit 0.57g K₂CO₃ in 15ml DMF 15h bei Raumtemperatur gerührt. Nach beendeter Reaktion wurde die Mischung fil-
30 triert, das Filtrat aufkonzentriert, der Rückstand in CH₂Cl₂ aufgenommen und mit ges. NaCl-Lösung gewaschen. Nach Trocknen und Einengen wurde das erhaltene Rohprodukt aus CH₃OH kristallisiert, abgesaugt und getrocknet.

35 Ausbeute: 0.78g; Mp.: 214-217°C

Analog wurden hergestellt:

1-(^tButyl)-4-[3-(3-chlorophenyl)-isoxazol-5-ylmethylsulfanyl]-5-methyl-1H-pyrimidin-2-on 18

45

Umsetzung von 1-^tButyl-5-methyl-4-thioxo-3,4-dihydro-1H-pyrimidin-2-on 13

(1.5g, 7.6mmol) mit 3-(3-Chlorphenyl)-chlormethylisoxazol (1.9g, 8.3mmol). Chromatographie des Rohprodukts an Kieselgel (n-Heptan/Ethylacetat 50%) und Verrühren des erhaltenen Öls in Diethylether.

Ausbeute: 0.46g; Mp.: 147-149°C; [M+H⁺]=389

10

1-(^tButyl)-4-[3-(3-nitrophenyl)-isoxazol-5-ylmethylsulfonyl]-5-methyl-1H-pyrimidin-2-on 19

¹H-NMR (DMSO): δ (ppm) 8.6 (m, 1H), 8.35 (m, 2H), 7.85 (m, 2H), 15 7.15 (s, 1H), 4.7 (s, 2H), 1.95 (s, 3H), 1.65 (s, 9H).

1-(2-Methylethyl)-4-[3-(3-nitrophenyl)-isoxazol-5-ylmethylsulfonyl]-5-methyl-1H-pyrimidin-2-on 20

20 Umsetzung von 1-(2-Methylethyl)-5-methyl-4-thioxo-3,4-dihydro-1H-pyrimidin-2-on 14 (0.22g, 1.2mmol) mit 3-(Nitrophenyl)-chlormethylisoxazol (0.2g, 1.45mmol).

Ausbeute: 0.22g; Mp.: 151-152°C

25

1-(2-Methylpropyl)-4-[3-(3-nitrophenyl)-isoxazol-5-ylmethylsulfonyl]-5-methyl-1H-pyrimidin-2-on 21

Umsetzung von 1-(2-Methylpropyl)-5-methyl-4-thioxo-3,4-dihydro-1H-pyrimidin-2-on 11

(0.25g, 1.26mmol) mit 3-(Nitrophenyl)-chlormethylisoxazol (0.3g, 1.26mmol).

35 Ausbeute: 0.3g; Mp.: 134-135°C

1-Butyl-4-[3-(3-chlorophenyl)-isoxazol-5-ylmethylsulfonyl]-5-methyl-1H-pyrimidin-2-on 22

40 Umsetzung von 1-Butyl-5-methyl-4-thioxo-3,4-dihydro-1H-pyrimidin-2-on 12 (0.37g, 1.87mmol) mit 3-(Nitrophenyl)-chlormethylisoxazol (0.45g, 1.87mmol).

Ausbeute: 0.65g; Öl

45

¹H-NMR (DMSO): δ (ppm) 8.65 (m, 1H), 8.35 (m, 2H), 7.85 (m, 2H), 7.25 (s, 1H), 4.7 (s, 2H), 3.8 (m, 2H), 1.95 (s, 3H), 1.65 (m, 2H), 1.3 (m, 2H), 0.95 (t, 3H).

5 1-(4-Chlorphenyl)-4-[3-(3-nitrophenyl)-isoxazol-5-ylmethylsulfonyl]-5-methyl-1H-pyrimidin-2-on 23

Umsetzung von 1-(4-Chlorphenyl)-5-methyl-4-thioxo-3,4-dihydro-1H-pyrimidin-2-on 5 (0.48g, 1.9mmol) mit 3-(3-Nitrophenyl)-chlormethylisoxazol (0.45g, 1.9mmol).

10 Ausbeute: 1.2g; Mp.: 189-191°C

1-(4-Methoxyphenyl)-4-[3-(3-nitrophenyl)-isoxazol-5-ylmethylsulfanyl]-5-methyl-1H-pyrimidin-2-on 24

Umsetzung von 1-(4-Methoxyphenyl)-5-methyl-4-thioxo-3,4-dihydro-1H-pyrimidin-2-on 6 (0.55g, 2.21mmol) mit 3-(3-Nitrophenyl)-chlormethylisoxazol (0.53g, 2.21mmol).

20 Ausbeute: 0.8g; Mp.: 191-192°C

1-(Pyridin-2-ylmethyl)-4-[3-(3-nitrophenyl)-isoxazol-5-ylmethylsulfanyl]-5-methyl-1H-pyrimidin-2-on 25

25 Umsetzung von 1-(Pyridin-2-ylmethyl)-5-methyl-4-thioxo-3,4-dihydro-1H-pyrimidin-2-on 7 (0.33g, 1.41mmol) mit 3-(3-Nitrophenyl)-chlormethylisoxazol (0.34g, 1.41mmol).

Ausbeute: 0.48g; Mp.: 160-162°C

30

1-[2-(Indol-3-yl)-ethyl]-4-[3-(3-nitrophenyl)-isoxazol-5-ylmethylsulfanyl]-5-methyl-1H-pyrimidin-2-on 26

Umsetzung von 1-[2-(Indol-3-yl)-ethyl]-5-methyl-4-thioxo-3,4-dihydro-1H-pyrimidin-2-on 8 (0.4g, 1.4mmol) mit 3-(3-Nitrophenyl)-chlormethylisoxazol (0.33g, 1.4mmol).

Ausbeute: 0.49g; Mp.: 125-127°C

40 1-[(4-Chlorphenyl)-methyl]-4-[3-(3-nitrophenyl)-isoxazol-5-ylmethylsulfanyl]-5-methyl-1H-pyrimidin-2-on 27

Umsetzung von 1-[(4-Chlorphenyl)-methyl]-5-methyl-4-thioxo-3,4-dihydro-1H-pyrimidin-2-on 9

45 (

0.27g, 1.01mmol)) mit 3-(3-Nitrophenyl)-chlormethylisoxazol
(0.24g, 1.01mmol).

Ausbeute: 0.34g; Mp.: 102-104°C

5

1-[(4-Chlorphenyl)-methyl]-4-[3-(3-cyano-phenyl)-isoxazol-5-ylmethylsulfanyl]-5-methyl-1H-pyrimidin-2-on 28

Umsetzung von 1-[(4-Chlorphenyl)-methyl]-5-methyl-4-thioxo-3,4-
10 dihydro-1H-pyrimidin-2-on 9 (38mg, 0.16mmol)) mit 3-(3-Cyano-phenyl)-chlormethylisoxazol (35mg, 0.16mmol). Reinigung des Rohprodukts über Chromatographie an Kieselgel ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$).

Ausbeute: 45mg

15

1H-NMR (DMSO): δ (ppm) 8.45 (m, 1H), 8.25 (m, 1H), 8.10 (m, 2H),
7.75 (m, 1H), 7.35 (m, 4H), 7.15 (s, 1H), 4.95 (s, 2H), 4.75
(s, 2H), 1.95 (s, 3H).

20 1-[(4-Methoxyphenyl)-methyl]-4-[3-(3-cyano-phenyl)-isoxazol-5-ylmethylsulfanyl]-5-methyl-1H-pyrimidin-2-on 29

Umsetzung von 1-[(4-Methoxyphenyl)-methyl]-5-methyl-4-
thioxo-3,4-dihydro-1H-pyrimidin-2-on 10 (0.7g, 2.67mmol)) mit
25 3-(3-Nitrophenyl)-chlormethylisoxazol (0.64g, 2.67mmol). Reini-
gung des Rohprodukts über Chromatographie an Kieselgel
($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$) und Kristallisation aus CH_3OH .

Ausbeute: 0.73g; Mp.: 122-123°C

30

1-(1-tButyloxycarbonyl-piperidin-4-yl)-4-[3-(3,5-dichlor-phenyl)-isoxazol-5-ylmethylsulfanyl]-5-methyl-1H-pyrimidin-2-on

30

35 1-(1-tButyloxycarbonyl-piperidin-4-yl)-5-methyl-4-thioxo-3,4-dihydro-1H-pyrimidin-2-on

a.) 1-(1-tButyloxycarbonyl)-4-aminopiperidin (8.8g, 34.3mmol) und
2-(N-Carbethoxythiocarbamoyl)-1-(N-piperidino)-propen 1

40

(6.9g, 34.4mmol) wurden in 90ml Ethanol bei Raumtemperatur 2h
lang gerührt, der entstandene Niederschlag abgesaugt, mit
Ethanol und n-Pentan nachgewaschen und getrocknet. Ausbeute:
9.4g

45

- b.) 8g 1-(1-N-t-Butyloxycarbonyl-piperidin-4-yl)-5-methyl-4-thio-3,4-dihydro-1H-pyrimidin-2-on, 3-(3,5-Dichlorophenyl)-5-chlormethylisoxazol (6.45g, 24.6mmol) wurden mit 3.8g K_2CO_3 in 100ml DMF bei Raumtemperatur gerührt. Nach beendeter Reaktion wurde die Mischung filtriert, das Filtrat aufkonzentriert, der Rückstand in CH_2Cl_2 aufgenommen und mit ges. NaCl-Lösung gewaschen. Trocknen und Einengen ergab ein gelbes Öl als Rohprodukt, das mit n-Pentan/Ethylacetat verrührt wurde.

10 Ausbeute: 10.5g

1H -NMR (DMSO): δ (ppm) 7.98 (d, 1H), 7.95 (d, 2H), 7.80 (m, 1H), 7.15 (s, 1H), 4.55 (s, 2H, CH_2), 4.45 (m, 1H, Piperidin), 4.1 (breites d, 2H), 3.85 (m, 2H), 2.05 (s, 3H, CH_3), 1.8 (m, 4H, Piperidin), 1.35 (s, 9H, t-Bu).

1-(Piperidin-1-yl)-4-[3-(3,5-dichlorphenyl)-isoxazol-5-ylmethylsulfanyl]-5-methyl-1H-pyrimidin-2-on x TFA 31

- 20 a.) 1-(1-t-Butyloxycarbonyl-piperidin-4-yl)-4-[3-(3,5-dichlorphenyl)-isoxazol-5-ylmethylsulfanyl]-5-methyl-1H-pyrimidin-2-on (2.4g, 4.35mmol) wurden in 15ml CH_2Cl_2 gelöst und bei 5°C 10ml TFA zugesetzt. Nach 1h wurde die Reaktionsmischung eingedampft und zweimal mit Toluol koevaporiert.

25 1-[1-(t-Butyloxycarbonylmethyl)-piperidin-4-yl]-4-[3-(3,5-dichlorphenyl)-isoxazol-5-ylmethylsulfanyl]-5-methyl-1H-pyrimidin-2-on 32

- 30 1.2g 1-(Piperidin-1-yl)-4-[3-(3,5-dichlorphenyl)-isoxazol-5-ylmethylsulfanyl]-5-methyl-1H-pyrimidin-2-on x TFA (2.58mmol) wurden in 15ml Acetonitril gelöst, 1eq. Bromessigsäuretert.-butylester (2.12mmol) 2.1eq. Diisopropylethylamin (4.46mmol) zugegeben und die Mischung bei Raumtemperatur gerührt. Nach erneuter Zugabe von 35 Bromessigsäuretert.-butylester (200mg) und Diisopropylethylamin (250mg) wurde auf 50°C erwärmt. Der gebildete Niederschlag wurde abgesaugt und getrocknet.

Ausbeute: 0.89g; Mp.: 176-178°C; $[M+H]^+$ = 566

40 1-[1-(2-Carboxymethyl)-piperidin-4-yl]-4-[3-(3,5-dichlorphenyl)-isoxazol-5-ylmethylsulfanyl]-5-methyl-1H-pyrimidin-2-on 33

- 45 1-[1-(t-Butyloxycarbonylmethyl)-piperidin-4-yl]-4-[3-(3,5-dichlorphenyl)-isoxazol-5-ylmethylsulfanyl]-5-methyl-1H-pyrimidin-2-on (300mg, 0.53mmol) wurden in 10ml CH_2Cl_2 gelöst, bei 0-5°C 10ml

etherische HCl zugesetzt und 24h bei Raumtemperatur gerührt. Nach beendeter Reaktion wurde die Mischung eingedampft und der verbliebene Rückstand mit Diethylether verrührt.

5 Ausbeute: 0.24g; $[M+H]^+$ = 510

1-(1-(3-Carboxyphenylmethyl-piperidin-4-yl)-4-[3-(3,5-dichlor-phenyl)-isoxazol-5-ylmethylsulfanyl]-5-methyl-1H-pyrimidin-2-on
34

10

Die Umsetzung erfolgte analog mit 0.6g

1-(Piperidin-1-yl)-4-[3-(3,5-dichlorphenyl)-isoxazol-5-ylmethylsulfanyl]-5-methyl-1H-pyrimidin-2-on x TFA (1.06mmol), 3-(Chlor-methyl)benzoesäure (0.18g, 1mmol) und 0.5ml Diisopropylethylamin

15 in 5ml CH_3CN . Verrühren des nach Aufarbeitung erhaltenen Rohprodukts in Ethanol ergab 0.2g des gewünschten Produkts.

1H-NMR (DMSO): δ (ppm) 8.1 (s, 1H), 7.85-7.95 (m, 4H), 7.75 (m, 1H), 7.35 (m, 2H), 7.15 (s, 1H), 4.60 (breites s, 2H), 4.40 (m, 20 1H), 3.50 (breites s, 2H), 2.95 (m, 2H), 1.60-2.25 (m, 6H), 1.95 (überlagert s, 3H).

1-(1-(4-Carboxyphenylmethyl-piperidin-4-yl)-4-[3-(3,5-dichlor-phenyl)-isoxazol-5-ylmethylsulfanyl]-5-methyl-1H-pyrimidin-2-on: 35

Die Umsetzung erfolgte analog mit 1.2g

1-(Piperidin-1-yl)-4-[3-(3,5-dichlorphenyl)-isoxazol-5-ylmethylsulfanyl]-5-methyl-1H-pyrimidin-2-on x TFA (2.58mmol), 4-(Chlor-methyl)-benzoesäure (0.44g, 2.58mmol) und 1.33ml Diisopropyl-30 methylamin in 10ml CH_3CN . Chromatographie des nach Aufarbeitung erhaltenen Rohprodukts an Kieselgel (CH_2Cl_2/CH_3OH) ergab 0.14g des gewünschten Produkts.

35 Mp.: 160°C (Zersetzung).

1-[1-(Pyridin-3-ylmethyl)-piperidin-4-yl]-4-[3-(3,5-dichlor-phenyl)-isoxazol-5-ylmethylsulfanyl]-5-methyl-1H-pyrimidin-2-on
36

40

Die Umsetzung erfolgte analog mit 0.6g

1-(Piperidin-1-yl)-4-[3-(3,5-dichlorphenyl)-isoxazol-5-ylmethylsulfanyl]-5-methyl-1H-pyrimidin-2-on x TFA (1.06mmol), 3-Pico-lylchlorid (0.17g, 1.06mmol), 0.39ml Diisopropylethylamin und 45 kat. Mengen KI in 20ml DMF bei 100°C. Chromatographie des nach

Aufarbeitung erhaltenen Rohprodukts an Kieselgel ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$) ergab 80mg des gewünschten Produkts.

1H-NMR (DMSO): δ (ppm) 8.60 (d, 1H), 8.45 (dd, 1H), 7.95 (s, 1H),
5 7.85 (m, 2H), 7.70 (m, 2H), 7.35 (m, 1H), 7.10 (s, 1H), 4.65 (s, 2H), 4.35 (m, 1H), 3.60 (s, 2H), 1.5-2.25 (m, 4H), 2.1 (überlagert s, 3H).

1-(1-Benzyl-piperidin-4-yl)-4-[3-(3,5-dichlorphenyl)-isoxazol-
10 5-ylmethylsulfanyl]-5-methyl-1H-pyrimidin-2-on 37

Umsetzung von 1-(1-Benzyl-piperidin-4-yl)-5-methyl-4-thioxo-
3,4-dihydro-1H-pyrimidin-2-on 3 (1g, 3.17 mmol) und
3-(3,5-dichlorphenyl)-chlormethylisoxazol (0.89g, 3.17mmol).

15 Ausbeute: 1.0g; Mp.: 142-143°C [M+H]⁺ = 542

1H-NMR (DMSO): δ (ppm) 8.0 (s, 1H), 7.90 (d, 1H), 7.75 (m, 1H),
7.3 (m, 5H), 7.10 (s, 1H), 4.70 (s, 2H), 4.35 (m, 1H), 3.5 (s,
20 2H), 2.85 (m, 2H), 1.6-2.25 (m, 6H), 1.95 (überlagertes s, 3H).

(2S)-2-(4-([3-(3-nitrophenyl)-5-isoxazolyl]methyl)sulfa-
nyl)-2-oxo-5-phenyl-1(2H)-pyrimidinyl)-4-phenylbutansäure 38

25 100mg Homophenylalanin-2-Cl-Tritylharz (0.07 mmol; Substitution 0,7 mmol/g Harz) wurden in 2 ml DMF suspendiert und mit 3eq 2-(N-Carbethoxythiocarbamoyl)-1-(N-piperidino)-3-phenyl-propen 1a versetzt. Nach Inkubation über Nacht wurde mit DMF, MeOH und DCM und NMP gewaschen. Danach wurde das Harz in 3,5 ml NMP suspen-
30 diert und nach Zugabe von 156 mg (0,48 mmol = 8 eq.) Cs_2CO_3 mit 0,24 mmol 3-(3-Nitrophenyl)-chlormethylisoxazol versetzt. Der Ansatz wurde über Nacht bei Raumtemperatur stark geschüttelt. Anschließend wurde abgesaugt und mit DMF, H_2O , DMF und DCM gewaschen. Die Spaltung des Produktes vom Träger erfolgte durch
35 einstündige Behandlung mit 1,5 ml einer Mischung aus Trifluor-ethanol/Essigsäure/Dichlormethan 1:1:1h. Ausbeute: 25 mg.

ESI-MS [M+H]⁺: 569 (berechnet: 569).

40 4-[(2-oxo-5-phenyl-4-([3-(E)-3-phenyl-2-propenyl]sulfa-nyl)-1(2H)-pyrimidinyl)methyl]benzoesäure 39

Herstellung analog Beispiel 38 mit 32 mg 4-Aminomethylbenzoe-
säure-2-Cl-Tritylharz (0.03 mmol; Substitution 0,94 mmol/g Harz).

45 Die Alkylierung wurde mit 4eq Cinnamylbromid durchgeführt. Ausbeute: 9 mg. ESI-MS [M+H]⁺: 455 (berechnet: 455).

(2S)-2-(4-([2-(3,4-Dichlorphenyl)-2-oxoethyl)sulfanyl]-2-oxo-5-phenyl-1(2H)-pyrimidinyl)-3-phenylpropansäure **40**

Herstellung analog Beispiel 38 mit 35 mg Phenylalanin-2-Cl-Tri-
 5 tylharz (0.03 mmol; Substitution 0,86 mmol/g Harz). Die Alkylierung wurde mit 4eq 3,4-dichlorphenacylbromid durchgeführt. Ausbeute: 11 mg. ESI-MS [M+H]⁺ : 539 (berechnet: 539).

(2S)-2-(2-oxo-4-[(2-oxo-2-phenylethyl)sulfanyl]-5-phenyl-
 10 1(2H)-pyrimidinyl)-3-phenylpropansäure **41**

Herstellung analog Beispiel 38 mit 35 mg Phenylalanin-2-Cl-Tri-
 tylharz (0.03 mmol; Substitution 0,86 mmol/g Harz). Die Alkylierung wurde mit 4eq Phenacylbromid durchgeführt. Ausbeute:
 15 8 mg. ESI-MS [M+H]⁺ : 471 (berechnet: 471).

Für die Testung von Inhibitoren des Endothelin-Konversionsenzyms (ECE) wurde rekombinantes human-ECE aus CHO-Zellen, wie in Schmidt et al. (FEBS Letters 356, 1994: 238-243) beschrieben,
 20 eingesetzt. Die eingesetzten Enzympräparationen wurden nach Membran-Isolierung, -Solubilisierung durch Mono-Q-Chromatographie und WGA-Lectinchromatographie weiter gereinigt. Die so erhaltenen Präparationen enthielten keine störenden Fremdproteaseaktivitäten und wiesen eine Volumenaktivität von 3400µU/ml.
 25 Die eigentliche Testung der Inhibitoren erfolgte mittels der Fluoreszenz-Polarisations-Methode nach folgendem Schema:

Reagenzien:

- 30 • rekombinant Human membranständiges ECE aus CHO-Zellen, Reinheit: ca. 2% nach spezifischer Aktivität. Keine Fremdproteaseaktivität nachweisbar.
- Substrat: Biotin-BigET-1-(16-36)-Fluorescein (BASF)
- 5mg/ml Stammlösung in DMSO
- 35 • Stoppreagenz: Avidin (Nr. 732532, Boehringer Mannheim)
- Puffer: 100mM Na-Phosphat 500mM NaCl pH7.2

Testdurchführung:

- 40 Der Fluoreszenz-Polarisationstest zur Bestimmung der ECE-Aktivität wird in schwarzen 96-Loch Mikro-Fluor-U-Boden-Mikrotiterplatten durchgeführt (No. 011-010-7205, Dynatech). 2µl der Inhibitorlösung in 20%-igem DMSO (DMSO verdünnt mit 10mmolar Na-Phosphat 50mM NaCl pH 7.2) gelangen zu 40µl Testpuffer, welcher ECE
 45 mit einer Endkonzentration von 51µU/ml enthält. Inkubiert wird 10 Minuten bei 20 - 25°C. Gestartet wird der Test durch Zugabe von 2µl einer 35µg/ml Substratlösung in 10mM Na-Phosphat 50mM NaCl

pH 7.2. Nach 60 Minuten Inkubationszeit bei 20 - 25°C wird der Test durch Zugabe von 200 µl einer 0.05 mg/ml Avidin-Lösung in Testpuffer gestoppt. Nach 15 Minuten Inkubationszeit bei 20-25°C wird die Fluoreszenz-Polarisation jedes Lochs in einem Fluoreszenz-Polarisationsmessgerät gemessen (Messgerät: Polarstar, BMG). Aus den Hemmwerten bei den verschiedenen Inhibitorkonzentrationen wurde eine Hemmkurve gebildet und die halbmaximale Hemmung (IC₅₀-Wert) als Maß für die Wirkstärke des Inhibitors abgelesen.

10 Gemessene Parameter

Anregung bei 485 nm, Emission bei 520 nm

Messkriterium:

15

IC₅₀: Benötigte Inhibitorkonzentration um die ECE-Aktivität auf 50% herabzusetzen.

Statistische Auswertung:

20

Die Abhängigkeit der Polarisation von der Inhibitorkonzentration dient als Berechnungsgrundlage. Als Berechnungsprogramm wird "Grafit" verwendet (Sigmoidale Regressionsberechnung aus den Datenpunkten): Erithacus Software Version 3.0, Robin J. Leatherbarrow Imperial College of Science, Technology & Medicine London SW7 2AY U.K.

Analog wurden die in der folgenden Tabelle aufgeführten Verbindungen synthetisiert.







30


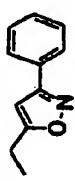





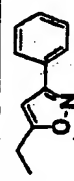
35

40

45

Tabelle

R1	R2	R3	R4	R5	R6	R7	R8	R9
	-CH ₃		3-nitro	-	-	-	-	-CH ₃
	-CH ₃		3-nitro	-	-	-	-	-CH ₂ -C ₆ H ₅
	-CH ₃		3-nitro	-	-	-	-	H

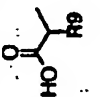
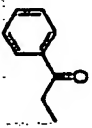

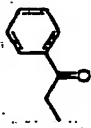

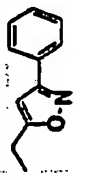

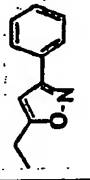
R1	R2	R3	R4	R5	R6	R7	R8	R9
	-CH ₃		3-nitro	-	-	-	-	-CH(CH ₃) ₂
	-CH ₃		3-nitro	-	-	-	-	-CH ₂ OH
	-C ₆ H ₅		3-nitro	-	-	-	-	-CH ₃
	-C ₆ H ₅		3-nitro	-	-	-	-	-CH ₂ -C ₆ H ₅


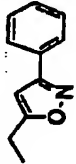


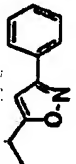







R1	R2	R3	R4	R5	R6	R7	R8	R9
	-C ₆ H ₅		3-nitro	-	-	-	-	H
	-C ₆ H ₅		3-nitro	-	-	-	-	-CH(CH ₃) ₂
	-C ₆ H ₅		3-nitro	-	-	-	-	-CH ₂ OH
	-CH ₂ CH ₂ CH ₃		3,5-Dichlor	-	-	-	-	-CH ₃


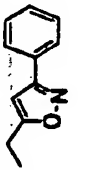


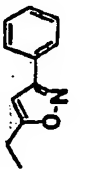
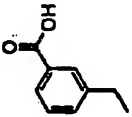

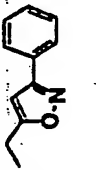


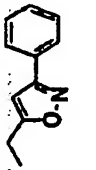

R1	R2	R3	R4	R5	R6	R7	R8	R9
	-CH ₂ CH ₂ CH ₃		3,5-Dichlor	-	-	-	-	-CH ₂ -C ₆ H ₅
	-CH ₂ CH ₂ CH ₃		3,5-Dichlor	-	-	-	-	H
	-CH ₂ CH ₂ CH ₃		3,5-Dichlor	-	-	-	-	-CH(CH ₃) ₂
	-CH ₂ CH ₂ CH ₃		3,5-Dichlor	-	-	-	-	-CH ₂ OH


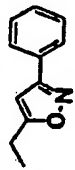









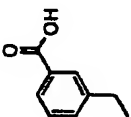
R1	R2	R3	R4	R5	R6	R7	R8	R9
	-CH ₃		4-Chlor	-	-	-	-	-CH ₃
	-CH ₃		4-Chlor	-	-	-	-	-CH ₂ -C ₆ H ₅
	-C ₆ H ₅		4-Chlor	-	-	-	-	H
	-C ₆ H ₅		H	-	-	-	-	-CH(CH ₃) ₂


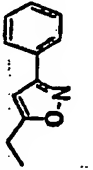
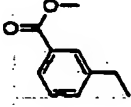
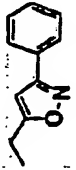
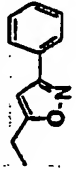
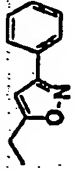
R1	R2	R3	R4	R5	R6	R7	R8	R9
	-CH ₃		H	-	-	-	-	-CH ₂ OH
	-CH ₃		H	-	-	-	-	-CH(CH ₃) ₂
			H	-	-	-	-	-CH ₂ -C ₆ H ₅
			H	-	-	-	-	-CH ₃


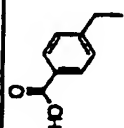

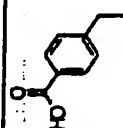
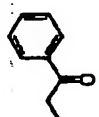
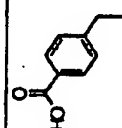
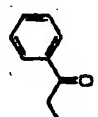
R1	R2	R3	R4	R5	R6	R7	R8	R9
	-CH ₃		3,4-Dichlor	-	-	-	-	-CH ₂ -C ₆ H ₅
	-CH ₃		H	-	-	-	-	-CH ₂ -C ₆ H ₅
	-CH ₃		3, 5-Dichlor	-CH ₂ -C ₆ H ₅	-	-	-	-
	-CH ₃		3-nitro	-CH ₂ -C ₆ H ₅	-	-	-	-

R1	R2	R3	R4	R5	R6	R7	R8	R9
	-CH ₃		3, 5-Dichlor		-	-	-	-
	-C ₆ H ₅		3-nitro		-	-	-	-
	-CH ₂ CH ₂ CH ₃		3-nitro		-	-	-	-
	-CH ₃		3, 5-Dichlor		-i-Butyl	-	-	-



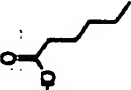

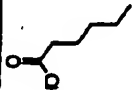

R1	R2	R3	R4	R5	R6	R7	R8	R9
	-CH ₃		4-Chlor		-	-CH ₃	-CH ₃	-
	-CH ₃		3, 5-Dichlor		-	-	-	-
	-C ₆ H ₅		3-nitro		-	-	-	-
	-CH ₂ CH ₂ CH ₃		3-nitro		-	-	-	-

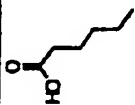
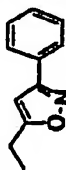
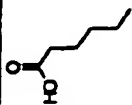
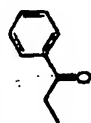
R1	R2	R3	R4	R5	R6	R7	R8	R9
	-C ₆ H ₅		4-Chlor		-	-H	-CH ₃	-
	-C ₆ H ₅		3-nitro		-	-H	-CH ₃	-
	-C ₆ H ₅		3,5-Dichlor		-	-H	-C ₂ H ₅	-
	-C ₆ H ₅		3,5-Dichlor		-	-	-	-

R1	R2	R3	R4	R5	R6	R7	R8	R9
	-C ₆ H ₅		3,5-Dichlor		-	-	-	-
-C ₆ H ₅	-CH ₃		3-nitro	-	-	-	-	-
-CH ₂ -C ₆ H ₅	-CH ₃		3-nitro	-	-	-	-	-
-CH ₂ -C ₆ H ₅	-CH ₂ CH ₂ CH ₃		4-Chlor	-	-	-	-	-

R1	R2	R3	R4	R5	R6	R7	R8	R9
-t-Butyl	-CH ₃		3-nitro	-	-	-	-	-
	-CH ₃		3-nitro	-	-	-	-	-
	-C ₆ H ₅		H	-	-	-	-	-
	-C ₆ H ₅		3,5-Dichlor	-	-	-	-	-

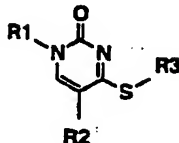
R1	R2	R3	R4	R5	R6	R7	R8	R9
	-CH ₃		H	-	-	-	-	-
	-C ₆ H ₅		H	-	-	-	-	-
	-CH ₃		3,4-Dichlor	-	-	-	-	-
	-CH ₃		4-Chlor	-	-	-	-	-

R1	R2	R3	R4	R5	R6	R7	R8	R9
	-CH ₃		3-nitro	-	-	-	-	-
	-CH ₃		H	-	-	-	-	-
	-CH ₃		H	-	-	-	-	-

R1	R2	R3	R4	R5	R6	R7	R8	R9
	$-\text{C}_6\text{H}_5$		4-Chlor	-	-	-	-	-
	$-\text{CH}_3$		3,4-Dichlor	-	-	-	-	-

Patentansprüche

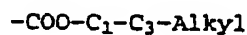
1. Verbindungen der allgemeinen Formel I;



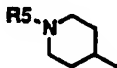
I
ihre physiologisch wirksamen Salze oder deren Kombination, in
der die Substituenten folgende Bedeutung haben:

- 15 R¹ substituiertes oder unsubstituiertes, verzweigtes oder
unverzweigtes C₁-C₈-Alkyl-, C₁-C₄-Halogenalkyl-,
C₃-C₈-Cycloalkyl-, C₁-C₈-Alkyl-C₃-C₈-Cycloalkyl-, wobei
alle Alkylreste jeweils einfach oder mehrfach substi-
tuiert sein können mit Halogen, Nitro, Cyano,
20 C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Halogenalkyl, Hydroxy, C₁-C₄-Alkoxy-,
Mercapto, C₁-C₄-Alkylthio-, Amino, NH(C₁-C₄-Alkyl),
N(C₁-C₄-Alkyl)₂, -COOH, -COO-C₁-C₃-Alkyl.
C₁-C₈-Alkylaryl- oder C₁-C₈-Alkylhetaryl-, substituiertes
oder unsubstituiertes Aryl- oder Hetaryl-, wobei alle
25 Aryl- und Hetaryl-Reste jeweils einfach oder mehrfach
substituiert sein können mit Halogen, Nitro, Cyano,
C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Halogenalkyl, Hydroxy, C₁-C₄-Alkoxy-,
Mercapto, C₁-C₄-Alkylthio-, Amino, NH(C₁-C₄-Alkyl),
N(C₁-C₄-Alkyl)₂, -COOH,

30 oder einen Rest der allgemeinen Formel

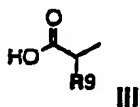


oder einen Rest der allgemeinen Formel



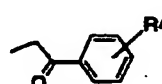
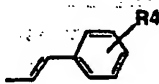
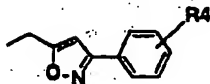
II

oder einen Rest der allgemeinen Formel



R² C₁-C₅-Alkyl, C₀-C₃-Alkyl-C₅-C₆-Aryl, C₀-C₃-Alkyl-C₅-C₆-Hetaryl, C₀-C₅-Alkyl-C₃-C₈-Cycloalkyl; wobei ein oder zwei C-Atome im Cycloalkylteil durch Heteroatome der Gruppe N, O, S ersetzt sein können,

R³ Reste der allgemeinen Formeln



IV

wobei

R⁴ H, einen oder mehrere Substituenten, die unabhängig voneinander aus der Gruppe Halogen, CN, CF₃ oder NO₂ stammen,

R⁵ H, substituiertes oder unsubstituiertes, verzweigtes oder unverzweigtes C₁-C₈-Alkyl-, C₁-C₄-Halogenalkyl-, C₁-C₈-Alkyl-C₃-C₈-Cycloalkyl-, C₁-C₈-Alkylaryl- oder C₁-C₈-Alkylhetaryl-, substituiertes oder unsubstituiertes Aryl- oder Hetaryl-, wobei alle Aryl- und Hetaryl-Reste einfach oder mehrfach mit einem der folgenden Reste substituiert sein können:

Halogen, Nitro, Cyano, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Halogenalkyl, Hydroxy, C₁-C₄-Alkoxy-, Mercapto, C₁-C₄-Alkylthio-, Amino, NH(C₁-C₄-Alkyl), N(C₁-C₄-Alkyl)₂, -COOH, -COO-C₁-C₃-Alkyl

R⁵ kann auch eine Gruppe der Formel (C=O)OR⁶, (C=O)NR⁷R⁸ sein, wobei

R⁶ substituiertes oder unsubstituiertes, verzweigtes oder unverzweigtes C₁-C₈-Alkyl-, C₃-C₈-Cycloalkyl-, C₁-C₈-Alkyl-C₃-C₈-Cycloalkyl-, C₁-C₈-Alkylaryl- oder C₁-C₈-Alkylhetaryl-, substituiertes oder unsubstituiertes Aryl- oder Hetaryl-,

wobei alle Aryl- und Hetaryl-Reste mit einfach oder mehrfach mit einem der folgenden Reste substituiert sein können:

Halogen, Nitro, Cyano, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Halogenalkyl, Hydroxy, C₁-C₄-Alkoxy-, Mercapto, C₁-C₄-Alkylthio-, Amino, NH(C₁-C₄-Alkyl), N(C₁-C₄-Alkyl)₂

R⁷ und R⁸ unabhängig voneinander H, substituiertes oder unsubstituiertes, verzweigtes oder unverzweigtes C₁-C₈-Alkyl-, C₁-C₄-Halogenalkyl-, C₃-C₈-Cycloalkyl-, C₁-C₈-Alkyl-C₃-C₈-Cycloalkyl-, C₃-C₈-Alkynyl-, C₁-C₈-Alkyl-aryl- oder C₁-C₈-Alkylhetaryl-, substituiertes oder unsubstituiertes Aryl- oder Hetaryl-, wobei alle Aryl- und Hetaryl-Reste mit einfach oder mehrfach mit einem der folgenden Reste substituiert sein können:

Halogen, Nitro, Cyano, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Halogenalkyl, Hydroxy, C₁-C₄-Alkoxy-, Mercapto, C₁-C₄-Alkylthio-, Amino, NH(C₁-C₄-Alkyl), N(C₁-C₄-Alkyl)₂.

R⁹ H, substituiertes oder unsubstituiertes, verzweigtes oder unverzweigtes C₁-C₈-Alkyl-, C₁-C₄-Halogenalkyl-, C₁-C₈-Alkyl-C₃-C₈-Cycloalkyl-, wobei alle Alkylreste jeweils einfach oder mehrfach substituiert sein können mit Halogen, Nitro, Cyano, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Halogenalkyl, Hydroxy, C₁-C₄-Alkoxy-, Mercapto, C₁-C₄-Alkylthio-, Amino, NH(C₁-C₄-Alkyl), N(C₁-C₄-Alkyl)₂, -COOH, -COO-C₁-C₃-Alkyl.

C₁-C₈-Alkylaryl- oder C₁-C₈-Alkylhetaryl-, substituiertes oder unsubstituiertes Aryl- oder Hetaryl-, wobei alle Aryl- und Hetaryl-Reste einfach oder mehrfach mit einem der folgenden Reste substituiert sein können:

Halogen, Nitro, Cyano, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Halogenalkyl, Hydroxy, C₁-C₄-Alkoxy-, Mercapto, C₁-C₄-Alkylthio-, Amino, NH(C₁-C₄-Alkyl), N(C₁-C₄-Alkyl)₂.

2. Verwendung von Verbindungen gemäß Anspruch 1 zur Herstellung von Arzneimitteln.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int'l Application No
PCT/EP 00/02976

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 C07D413/12 A61K31/505 A61P9/12 C07D413/14 C07D313/14
C07D239/56 C07D405/04

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07D A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 5 891 892 A (CHENG XUE-MIN ET AL) 6 April 1999 (1999-04-06) see abstract	1,2
A	WO 96 19474 A (WARNER LAMBERT CO) 27 June 1996 (1996-06-27) cited in the application see abstract	1,2
A	US 5 292 740 A (BURRI KASPAR ET AL) 8 March 1994 (1994-03-08) see abstract	1,2

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"A" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

12 July 2000

Date of mailing of the international search report

19/07/2000

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 6518 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3018

Authorized officer

Steendijk, M

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

Patent Application No

PCT/EP 00/02976

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 5891892 A	06-04-1999	NONE	
WO 9619474 A	27-06-1996	US 5658902 A	19-08-1997
		CA 2206046 A	27-06-1996
		EP 0799221 A	08-10-1997
		JP 10510834 T	20-10-1998
		US 5773444 A	30-06-1998
US 5292740 A	08-03-1994	AU 653604 B	06-10-1994
		AU 1812192 A	17-12-1992
		BG 60831 B	30-04-1996
		CA 2071193 A,C	14-12-1992
		CS 9201804 A	16-12-1992
		EP 0526708 A	10-02-1993
		FI 922746 A	14-12-1992
		HU 63152 A	28-07-1993
		HU 9500261 A	28-09-1995
		IL 102138 A	12-09-1996
		JP 1997825 C	08-12-1995
		JP 5222003 A	31-08-1993
		JP 7030042 B	05-04-1995
		NO 303826 B	07-09-1998
		NZ 243074 A	25-11-1994
		RO 111268 A	30-08-1996
		SG 54209 A	16-11-1998
		SK 279006 B	06-05-1998
		BR 9202219 A	02-02-1993
		MX 9202747 A	31-05-1994
		RU 2086544 C	10-08-1997
		ZA 9204126 A	24-02-1993

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

late
PCT/EP 00/02976

A. KLASSTIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 7 C07D413/12 A61K31/505 A61P9/12 C07D413/14 C07D313/14
C07D239/56 C07D405/04

Nach der internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RESEARCHIERTE GEBIETE

Researchierter Mindestprüfsatz (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 C07D A61K A61P

Researchierte aber nicht zum Mindestprüfsatz gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die researchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	US 5 891 892 A (CHENG XUE-MIN ET AL) 6. April 1999 (1999-04-06) siehe Ansprüche	1,2
A	WO 96 19474 A (WARNER LAMBERT CO) 27. Juni 1996 (1996-06-27) in der Anmeldung erwähnt siehe Ansprüche	1,2
A	US 5 292 740 A (BURRI KASPAR ET AL) 8. März 1994 (1994-03-08) siehe Ansprüche	1,2

☐ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen ☒ Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen:

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen in Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfindungsfähiger Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfindungsfähiger Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann nahelegend ist

"Z" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

12. Juli 2000

Abschließdatum des internationalen Recherchenberichts

19/07/2000

Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P.B. 5618 Patentlehn 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 551 epo nl,
Fax (+31-70) 340-3015

Bevollmächtigter Beauftragter

Steendijk, M

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Info: andere Abkürzungen

PCT/EP 00/02976

Im Recherchenbericht angeführtes Patentsdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
US 5891892 A	06-04-1999	KEINE	
WO 9619474 A	27-06-1996	US 5658902 A	19-08-1997
		CA 2206046 A	27-06-1996
		EP 0799221 A	08-10-1997
		JP 10510834 T	20-10-1998
		US 5773444 A	30-06-1998
US 5292740 A	08-03-1994	AU 653604 B	06-10-1994
		AU 1812192 A	17-12-1992
		BG 60831 B	30-04-1996
		CA 2071193 A,C	14-12-1992
		CS 9201804 A	16-12-1992
		EP 0526708 A	10-02-1993
		FI 922746 A	14-12-1992
		HU 63152 A	28-07-1993
		HU 9500261 A	28-09-1995
		IL 102138 A	12-09-1996
		JP 1997825 C	08-12-1995
		JP 5222003 A	31-08-1993
		JP 7030042 B	05-04-1995
		NO 303826 B	07-09-1998
		NZ 243074 A	25-11-1994
		RO 111268 A	30-08-1996
		SG 54209 A	16-11-1998
		SK 279006 B	06-05-1998
		BR 9202219 A	02-02-1993
		MX 9202747 A	31-05-1994
		RU 2086544 C	10-08-1997
		ZA 9204126 A	24-02-1993

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

☐ BLACK BORDERS

☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES

☒ FADED TEXT OR DRAWING

☐ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING

☐ SKEWED/SLANTED IMAGES

☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS

☐ GRAY SCALE DOCUMENTS

☐ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT

☒ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY

☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.

THIS PAGE BLANK (USPTO)